

(8): 839-845.

- [25] Efimova I, Efimova N, Chernov V, et al. Ablation and pacing: improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35(3): 320-326.

- [26] Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(3): 296-304.

## 白细胞介素在多发性肌炎和皮肌炎发病中的作用

尹西 综述 蒲传强 审校

中国人民解放军总医院神经内科,北京市 100853

**摘要:**多发性肌炎(PM)和皮肌炎(DM)是临床上较为常见的特发性炎性肌病,其主要的发病机制是免疫调节功能紊乱。白细胞介素(IL)是一大类常见的细胞因子,在一系列免疫调节中起重要作用,其中参与DM/PM的发病中起到重要作用的有IL-1、IL-15、IL-17和IL-18等,其通过促炎因子,募集、激活炎细胞而参与发病,不同的白细胞介素之间也有相互作用。白细胞介素参与DM/PM发病的机制较为复杂,但近年来的相关研究有所发现,在此进行综述介绍。

**关键词:**白细胞介素;多发性肌炎;皮肌炎;发病机制

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.02.018

多发性肌炎(polymyositis, PM)和皮肌炎(dermatomyositis, DM)是临床上较为常见的特发性炎性肌病,其主要的临床表现为急性或亚急性进行性肌无力、肌痛,同时伴有肺脏、皮肤等的病变<sup>[1]</sup>。DM/PM发病机制仍未十分明确,目前的研究多认为其为免疫失调引起的一类自身免疫性疾病,包括细胞免疫和体液免疫的异常。需要注意的是,PM和DM患者炎细胞(CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、巨噬细胞、树突状细胞、B细胞等)、肌细胞及内皮细胞等均可产生大量的细胞因子<sup>[2]</sup>,促进炎细胞分化活化,相互作用产生免疫瀑布效应,进一步参与致病。细胞因子参与特发性炎性肌病发病是各型肌炎共同机制<sup>[3]</sup>。细胞因子是一种分泌性的低分子可溶性蛋白,参与炎细胞分化与活化过程,调节免疫反应。白细胞介素(interleukin, IL)是一大类常见的细胞因子,最初发现于白细胞而命名。白细胞介素参与免疫细胞的成熟、分化和增殖过程,在一系列免疫调节中起重要作用。近年来的研究发现多种白细胞介素参与多发性肌炎和皮肌炎发病,过

表达的白细胞介素刺激、活化炎细胞,导致肌纤维炎细胞浸润,也可促使炎细胞合成新的细胞因子,产生持续的过强免疫反应,对肌肉组织造成持续损害<sup>[4]</sup>。本文拟对白细胞介素在多发性肌炎和皮肌炎发病中作用研究进展进行介绍,以提高对其发病机制的认识。

### 1 白细胞介素 1

白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)是包含有 11 种细胞因子的超家族,其中 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的研究最为深入,二者通过与 I 型 IL-1 受体结合,而后募集 IL-1 受体相关蛋白(IL-1 receptor accessory protein, IL-1RAcP),通过激活 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路中的关键转导蛋白髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)参与信号传导过程<sup>[5]</sup>,提高血管内皮细胞黏附分子表达,趋化白细胞,并且促进抗体生成。Lundberg 等<sup>[6]</sup>发现在激素治疗的多肌炎和皮肌炎病例中肌肉组织中 IL-1 $\alpha/\beta$  的表达较治疗前有明显减低,且肌肉功能恢复与 IL-1 $\alpha/\beta$  的表达降低相关。通

收稿日期:2016-02-20;修回日期:2016-04-20

作者简介:尹西(1987-),男,医师,在读博士研究生,主要从事神经肌肉病的研究。

通讯作者:蒲传强(1958-),男,主任医师,医学博士,博士研究生导师,主要从事神经肌肉病方面的研究。E-mail:pucq30128@sina.cn。

过免疫分析方法,与对照相比,IL-1 $\alpha$  在特发性炎性肌病患者肌肉组织中高表达,且主要表达于血管内皮细胞<sup>[7]</sup>。定量 PCR 研究表明,IL-1 $\beta$  RNA 水平在多发性肌炎及皮肌炎中均有明显升高,与对照组相比,其表达提高 6~8 倍<sup>[8]</sup>,肌肉组织中浸润的炎细胞染色多呈现 IL-1 $\beta$  阳性,IL-1 $\beta$  通路在炎性肌病中被激活<sup>[9]</sup>。Takahiko 等<sup>[10]</sup>采用重组人类骨骼肌 C 蛋白成功诱导多发性肌炎小鼠模型,而后通过单抗拮抗 IL-1 受体,有效减轻肌炎动物模型肌肉组织中炎细胞浸润,提示拮抗 IL-1 阻断相关的细胞通路,可作为多发性肌炎新的治疗靶点。

## 2 白细胞介素 15

白细胞介素 15 (interleukin-15, IL-15) 是多能促炎因子,参与巨噬细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞等的活化。皮肌炎患者分离出的成肌细胞可分泌过量的 IL-15<sup>[11]</sup>,多发性肌炎和皮肌炎患者血清中 IL-15 水平随病情加重而升高<sup>[12]</sup>。免疫组化研究提示,经过免疫抑制的多发性肌炎和皮肌炎患者,与治疗相比肌肉组织中 IL-15 阳性率减低,且与肌肉功能恢复相关<sup>[13]</sup>,免疫双染提示 IL-15 与 CD3<sup>+</sup> T 细胞共表达,在炎性肌病患者中,IL-15 的表达受到肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和干扰素  $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 的激活,IL-15 高表达可起到对 T 细胞的激活作用<sup>[14]</sup>。Notarnicola 等<sup>[15]</sup>通过对 14 例多发性肌炎和 10 例皮肌炎患者血清细胞因子研究中发现,皮肌炎患者 IL-15 表达升高明显,同时 IL-15 的表达与 IL-17 高度相关,且不受患者病程和治疗的影响,考虑 IL-15 参与激活 Th17 细胞相关,IL-17 主要由 Th17 细胞产生。

## 3 白细胞介素 17、22 和 23

Th17 辅助细胞是最近研究热点,皮肌炎患者中 Th17 细胞的比例与肌酸激酶 CK 值成正相关,与骨骼肌特异性表达相关小 RNA miR-206 呈负相关<sup>[16]</sup>,白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17) 及其相关的细胞因子白细胞介素 22 (interleukin-22, IL-22) 是潜在的治疗靶点。研究者在多发性肌炎、皮肌炎患者发现 IL-22 与 IL-17 共表达,与疾病活动程度成正相关,免疫球蛋白治疗有效的皮肌炎患者肌肉组织中 IL-22 RNA 表达减低<sup>[17, 18]</sup>。IL-17 和 IL-1 $\alpha$  可以通过激活细胞核因子 Kappa B (NF- $\kappa$ B) 信号通路直接作用于肌纤维,导致肌纤维表面的 MHC-I 表达上调,并产生更多的细胞因子和黏附分子。此外,与对照组相比,分离自多发性肌炎和皮

肌炎患者的外周血单核细胞分泌大量的白细胞介素 23 (interleukin-23, IL-23),后者参与 Th17 细胞的成熟分化过程<sup>[19]</sup>,成熟 Th17 细胞产生大量的 IL-17,参与致病。Moran 等<sup>[20]</sup>研究发现,多发性肌炎、皮肌炎患者肌肉组织中 IL-17 的 RNA 和蛋白水平升高,且患者血清 IL-17 水平与干扰素 IFN 表达相关。

## 4 白细胞介素 18

白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 是与 Th1 细胞相关的白细胞介素,可与 IL-12 协同作用促进 IFN- $\gamma$  的表达,诱导幼稚 T 细胞活化,同时其与巨噬细胞的激活密切相关,IL-18 过度表达引起机体免疫调控异常,参与多发性肌炎和皮肌炎的致病<sup>[21]</sup>。此外,IL-18 还可激活  $\beta$  趋化因子 2 (CCL2) 的表达,通过募集巨噬细胞、记忆性 T 细胞、树突状细胞引起局部的免疫反应,造成肌细胞损坏<sup>[22]</sup>。Tucci 等<sup>[23]</sup>的研究表明,多发性肌炎和皮肌炎患者肌肉组织中血管周或肌内膜下巨噬细胞和树突状细胞产生大量的 IL-18,释放到血液中,产生免疫级联反应,募集免疫细胞,进一步损伤肌纤维,血清中 IL-18 浓度升高与肌酸激酶 CK 浓度呈正相关。血清 IL-18 浓度在伴有间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 的皮肌炎患者比不伴有 ILD 的皮肌炎患者更高<sup>[24]</sup>,且与血清铁蛋白浓度呈正相关<sup>[25]</sup>,后者与 ILD 密切相关,表明 IL-18 可能是 ILD 发生的重要因素,肺泡中激活的巨噬细胞可产生过量的白三烯和 IL-18,从而介导肺部纤维化。肌肉组织和血清中过表达的 IL-18 提示,IL-18/IL-18R 通路的调控异常是肌炎发病机制之一,经治疗症状改善的皮肌炎患者血清 IL-18 浓度降低,可作为其病情严重程度的风向标之一<sup>[26]</sup>。

## 5 其他

白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 是一种多能细胞因子,多种炎细胞均可产生,主要参与免疫反应的急性期。除炎细胞,DM 和 PM 患者中激活的成肌细胞也可产生 IL-6,此外,在 IL-17 过量的情况下,IL-6 产生也增多<sup>[27]</sup>。Hidenaga 等<sup>[28]</sup>最近的研究提示,IL-6 与 IL-8、IL-10 可能共同引起多发性肌炎和皮肌炎患者的高铁蛋白血症,进而引起急性进行性间质性肺病 (ILD)。此外,IL-6 的表达还与干扰素 (IFN) 相关<sup>[29]</sup>。白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 传统上认为是一种抑炎因子,但在特定的环境和其他细胞因子的作用下,在 DM/PM

中起到促炎作用。DM/PM 患者肌肉组织中 IL-10 表达升高,在免疫球蛋白治疗的患者中,表达降低<sup>[30]</sup>。白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8) 与 IL-6 发挥协同作用,与 I 型干扰素的表达成正相关<sup>[31]</sup>,且在患有 ILD 的 DM/PM 患者中高表达,提示其不仅参与肌肉组织发病,也参与肌肉外其他器官的发病。需要注意的是,Th2 相关白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4) 对 DM 患者肌肉组织起到保护作用,IL-4 的高表达与 CK 和 LDH 的浓度呈负相关,提示病情减轻<sup>[32]</sup>。考虑是 IL-4 激活 M2 型巨噬细胞,后者起到组织修复作用<sup>[2]</sup>。

## 6 总结

白细胞介素是参与多发性肌炎和皮肌炎发病的重要因素,白细胞介素相互作用,募集并活化炎症细胞,也能刺激肌纤维产生更多的细胞因子,引起免疫瀑布效应,持续对肌纤维造成破坏。IL-1、IL-15、IL-17 和 IL-18 是其中的关键因子,通过对其参与 DM/PM 发病机制的研究,探讨关键的作用点,为治疗提供新的靶点。

## 参 考 文 献

- [1] Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Eng J Med*, 2015, 372(18): 1734-1747.
- [2] Rayavarapu S, Coley W, Kinder TB, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: pathogenic mechanisms of muscle weakness. *Skelet Muscle*, 2013, 3(1): 13.
- [3] Loell I, Lundberg IE. Can muscle regeneration fail in chronic inflammation: a weakness in inflammatory myopathies? *J Intern Med*, 2011, 269(3): 243-257.
- [4] Dalakas MC. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2(4): 219-227.
- [5] Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 14-24.
- [6] Lundberg I, Kratz AK, Alexanderson H, et al. Decreased expression of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and cell adhesion molecules in muscle tissue following corticosteroid treatment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(2): 336-348.
- [7] Baird GS, Montine TJ. Multiplex immunoassay analysis of cytokines in idiopathic inflammatory myopathy. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(2): 232-238.
- [8] Schmidt J, Barthel K, Wrede A, et al. Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1 beta induces accumulation of beta-amyloid in skeletal muscle. *Brain*, 2008, 131(Pt 5): 1228-1240.
- [9] Higgs BW, Zhu W, Richman L, et al. Identification of activated cytokine pathways in the blood of systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis, and scleroderma patients. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15(1): 25-35.
- [10] Sugihara T, Okiyama N, Watanabe N, et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha blockade treatment of experimental polymyositis in mice. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2655-2662.
- [11] Sugiura T, Harigai M, Kawaguchi Y, et al. Increased IL-15 production of muscle cells in polymyositis and dermatomyositis. *Int Immunol*, 2002, 14(8): 917-924.
- [12] Mielnik P, Chwalinska-Sadowska H, Wiesik-Szewczyk E, et al. Serum concentration of interleukin 15, interleukin 2 receptor and TNF receptor in patients with polymyositis and dermatomyositis: correlation to disease activity. *Rheumatol Int*, 2012, 32(3): 639-643.
- [13] Zong M, Loell I, Lindroos E, et al. Effects of immunosuppressive treatment on interleukin-15 and interleukin-15 receptor alpha expression in muscle tissue of patients with polymyositis or dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 1055-1063.
- [14] Huang PL, Hou MS, Wang SW, et al. Skeletal muscle interleukin 15 promotes CD8(+) T-cell function and autoimmune myositis. *Skelet Muscle*, 2015, 5: 33.
- [15] Notarnicola A, Lapadula G, Natuzzi D, et al. Correlation between serum levels of IL-15 and IL-17 in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Scand J Rheumatol*, 2015, 44(3): 224-228.
- [16] Tang X, Tian X, Zhang Y, et al. Correlation between the frequency of Th17 cell and the expression of microRNA-206 in patients with dermatomyositis. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 345347.
- [17] Ciccia F, Rizzo A, Alessandro R, et al. Activated IL-22 pathway occurs in the muscle tissues of patients with polymyositis or dermatomyositis and is correlated with disease activity. *Rheumatology*, 2014, 53(7): 1307-1312.
- [18] Raju R, Dalakas MC. Gene expression profile in the muscles of patients with inflammatory myopathies: effect of therapy with IVIg and biological validation of clinically relevant genes. *Brain*, 2005, 128(Pt 8): 1887-1896.
- [19] Shen H, Xia L, Lu J, et al. Interleukin-17 and interleukin-23 in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*, 2011, 40(3): 217-220.
- [20] Moran EM, Mastaglia FL. The role of interleukin-17 in immune-mediated inflammatory myopathies and possible therapeutic implications. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(11): 943-952.
- [21] Wawrocki S, Druszczynska M, Kowalewicz-Kulbat M, et al.

- Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention. *Acta Biochim Pol*, 2016, 63(1): 59-63.
- [22] Kaser A, Kaser S, Kaneider NC, et al. Interleukin-18 attracts plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and promotes Th1 induction by DC2s through IL-18 receptor expression. *Blood*, 2004, 103(2): 648-655.
- [23] Tucci M, Quatraro C, Dammacco F, et al. Interleukin-18 over-expression as a hallmark of the activity of autoimmune inflammatory myopathies. *Clin Exp Immunol*, 2006, 146(1): 21-31.
- [24] Gono T, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Interleukin-18 is a key mediator in dermatomyositis: potential contribution to development of interstitial lung disease. *Rheumatology*, 2010, 49(10): 1878-1881.
- [25] Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology*, 2010, 49(7): 1354-1360.
- [26] Tucci M, Quatraro C, Dammacco F, et al. Increased IL-18 production by dendritic cells in active inflammatory myopathies. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1107: 184-192.
- [27] Tournadre A, Lenief V, Miossec P. Expression of Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7 in muscle is characteristic of inflammatory myopathy and is differentially regulated by Th1 and Th17 cytokines. *Arthrit Rheum*, 2010, 62(7): 2144-2151.
- [28] Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, et al. IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 815245.
- [29] Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S, et al. Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis. *Arthrit Rheum*, 2009, 60(11): 3436-3446.
- [30] Zschuntzsch J, Voss J, Creus K, et al. Provision of an explanation for the inefficacy of immunotherapy in sporadic inclusion body myositis: quantitative assessment of inflammation and beta-amyloid in the muscle. *Arthrit Rheum*, 2012, 64(12): 4094-4103.
- [31] Reed AM, Peterson E, Bilgic H, et al. Changes in novel biomarkers of disease activity in juvenile and adult dermatomyositis are sensitive biomarkers of disease course. *Arthrit Rheum*, 2012, 64(12): 4078-4086.
- [32] Fujiyama T, Ito T, Ogawa N, et al. Preferential infiltration of interleukin-4-producing CXCR4 + T cells in the lesional muscle but not skin of patients with dermatomyositis. *Clin Exp Immunol*, 2014, 177(1): 110-120.

## 癫痫持续状态的院前和急诊处理

张菲菲<sup>1,2</sup> 综述 石向群<sup>1</sup> 审校

1. 兰州军区兰州总医院神经内科, 甘肃省兰州市 730050

2. 兰州大学第二医院, 甘肃省兰州市 730030

**摘要:** 癫痫持续状态 (SE) 是指癫痫连续发作之间意识尚未完全恢复又频繁再发, 或发作持续 30 min 以上不自行终止。SE 通常在院外环境突然起病, 需立即采取有效处理措施, 主要包括通过静脉注射、经皮肤黏膜及肌肉注射等途径给药终止其发作。目前对于院前 SE 急诊处理仍没有统一指南。本文就近几年 SE 院前及急诊处理的相关研究进展作一概述。

**关键词:** 癫痫持续状态; 院前治疗; 急诊处理

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.02.019

癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 是常见的神经科急症, 占普通人群 0.3% ~ 8‰, 占癫痫患者 2.6% ~ 6%, 病死率达 10%<sup>[1]</sup>。在所有急诊科就

诊患者中, 1% ~ 2% 就有癫痫发作, 其中 6% 是 SE<sup>[2]</sup>。FEBSTAT 研究证实, 癫痫抽搐时间对数转换与从痫性发作开始至起始用 AEDs 时间对数转换之

收稿日期: 2015-11-20; 修回日期: 2016-02-14

作者简介: 张菲菲, 女, 兰州大学第二医院在读研究生, 主要从事癫痫方面的研究。

通讯作者: 石向群, 男, 主任医师, 博士后, 主要从事脑血管病及癫痫方面的研究。Email: shixq\_2003@163.com。